

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 01-246227

(43)Date of publication of application : 02.10.1989

(51)Int.Cl.

A61K 47/00

(21)Application number : 63-075490

(71)Applicant : SANTEN PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 28.03.1988

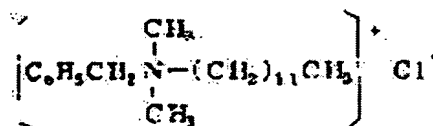
(72)Inventor : MORITA TAKAKAZU
ISO TADASHI
UEMURA OSAMU
KAWASHIMA YOICHI

(54) PREVENTION OF INCOMPATIBILITY OF COMPOUNDING OF AQUEOUS PREPARATION CONTAINING BENZALKONIUM CHLORIDE

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain an aqueous preparation capable of compounding a drug which is incompatible in conventional prescription and exhibiting sufficient antiseptic action, by adding an antiseptic agent consisting of a benzalkonium chloride having alkyl group containing specific number of C atoms.

CONSTITUTION: The 12C benzalkonium chloride is used as an antiseptic agent for an aqueous preparation. The use of said compound enables the compounding of a carboxyl-containing compound (e.g., sodium hyaluronate), a compound having sulfonic acid group (e.g., sodium chondroitin sulfate), a compound having sulfonyl group (e.g., flavine adenine dinucleotide), pilocarpine hydrochloride, etc. The compound of formula is used at a concentration of 0.001-0.05%.



BEST AVAILABLE COPY

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

⑫ 公開特許公報(A) 平1-246227

⑤ Int. Cl.⁴

A 61 K 47/00

識別記号

3 1 8

庁内整理番号

K-7417-4C

④ 公開 平成1年(1989)10月2日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全3頁)

④ 発明の名称 塩化ベンザルコニウム含有水性製剤の配合禁忌防止方法

② 特 願 昭63-75490

② 出 願 昭63(1988)3月28日

⑦ 発 明 者 森 田 隆 和 大阪府豊中市北桜塚3丁目6番8 北桜塚パークハイム 302号

⑦ 発 明 者 磯 正 大阪府河内長野市清見台1丁目22-18

⑦ 発 明 者 植 村 攻 大阪府吹田市藤白台2丁目17-2

⑦ 発 明 者 河 嶋 洋 一 京都府京都市西京区大原野東境谷町1丁目1番地 4-504

⑦ 出 願 人 参天製薬株式会社 大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号

⑦ 代 理 人 弁理士 滝川 敏雄

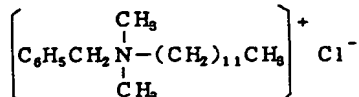
明 細 書

1. 発明の名称

塩化ベンザルコニウム含有水性製剤の配合禁忌防止方法

2. 特許請求の範囲

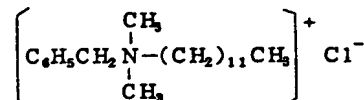
水性製剤の防腐剤として、下記式で表わされる塩化ベンザルコニウムを用いる事を特徴とする配合禁忌防止方法。



3. 発明の詳細な説明

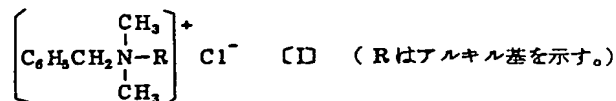
「産業上の利用分野」

本発明は下記式で表わされる塩化ベンザルコニウム(以下C₁₂-塩化ベンザルコニウムという)を水性製剤の防腐剤として用いる事により、薬物と防腐剤の配合禁忌を防ぐ方法を提供するものである。



「従来技術及び発明が解決しようとする課題」

塩化ベンザルコニウムは下記式〔I〕で表わされる構造を持ち、通常そのアルキル基がC₈~C₁₈の混合物の形で水性製剤、特に点眼剤の防腐剤として汎用されている。その防腐効果は優れているものの、水性製剤においては薬物と不溶性の複合体が生じ白濁等をおこすものがあるため、薬物によつては配合できないものもあつた。



「課題を解決するための手段」

本発明者らは、従来配合禁忌とされていた薬物に塩化ベンザルコニウムを配合する方法を鋭意検討した結果、式〔I〕で表わされる塩化ベンザルコニウムの中でアルキル基の炭素数が12であるC₁₂-塩化ベンザルコニウムを用いることにより、課

液菌精製水

適量

表1に示されるように薬物の代表例としてヒアルロン酸ナトリウム、クロモグリク酸ナトリウム、ジメチルイソプロピルアズレンスルホン酸ナトリウム、フラビンアデニンジヌクレオチドを用いて同様の実験を行なつたところ、いずれもC₁₀、C₁₂の塩化ベンザルコニウムでは澄明な溶液であるのに対して、C₁₄、C₁₆、C₁₈及びMixでは白濁や沈殿が生じた。

このことから、薬物と不溶性の複合体を生じる原因は、アルキル基の炭素数が14以上の塩化ベンザルコニウムであることがわかつた。

表1 薬物と塩化ベンザルコニウムの配合量

薬物及びその量		塩化ベンザルコニウムの量
ヒアルロン酸ナトリウム	0.1%	0.01%
クロモグリク酸ナトリウム	2.0%	0.005%
ジメチルイソプロピルアズレンスルホン酸ナトリウム	0.02%	0.005%
フラビンアデニンジヌクレオチド	0.05%	0.004%

防腐効果試験

塩化ベンザルコニウムのアルキル基の炭素数によつて、その防腐効果に差があることは知られている。そこで、塩化ベンザルコニウムが水性製剤の防腐剤として配合される時に良く用いられる濃度である0.005%のものを用いてその防腐効果を調べた。

実験方法

生理食塩液に0.005%の濃度となるように、C₁₀、C₁₂、C₁₄の塩化ベンザルコニウムを加える。これに*Escherichia coli*他3種の菌を加え、24時間後にこれらの溶液1ml当りの菌数を測定した。

結果

結果を表2に示す。

以下余白

表2

菌の種類	1ml当りの菌の添加量	塩化ベンザルコニウムの種類	24時間後の1ml当りの菌数
<i>Escherichia coli</i>	7.5 × 10 ⁵	C ₁₀	3.7 × 10 ²
		C ₁₂	0
		C ₁₄	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1.4 × 10 ⁶	C ₁₀	3.5 × 10 ²
		C ₁₂	0
		C ₁₄	0
<i>Staphylococcus aureus</i>	9.7 × 10 ⁵	C ₁₀	5.1 × 10 ²
		C ₁₂	0
		C ₁₄	0
<i>Aspergillus niger</i>	6.7 × 10 ⁴	C ₁₀	1.1 × 10 ²
		C ₁₂	0
		C ₁₄	0

表に示されているように、C₁₀の塩化ベンザルコニウムを添加したものはすべてのものに菌が観察されたが、C₁₂、C₁₄のものではいずれも菌はまったく認められず、防腐効果が十分に発揮されている。

この結果と実施例に示した配合変化の実験から、C₁₂-塩化ベンザルコニウムは従来配合禁忌であつた薬物にも配合することができ、かつその防腐効果も水性製剤の防腐剤として十分優れていることがわかる。よつて、このC₁₂-塩化ベンザルコニウムを用いて配合禁忌を防止した本発明の有用性は明らかである。

「発明の効果」

本発明は種々ある塩化ベンザルコニウムのうちC₁₂-塩化ベンザルコニウムを点眼剤等の水性製剤の防腐剤として選択することによつて、従来の水性製剤の処方では配合禁忌とされていた薬物も配合可能になり、同時に充分な防腐作用を示すという優れた効果を有するものである。

出願人 参天製薬株式会社